



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/70, 31/52	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/00132 (43) Date de publication internationale: 6 janvier 1994 (06.01.94)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00625 (22) Date de dépôt international: 23 juin 1993 (23.06.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/07721 24 juin 1992 (24.06.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : PEETERS, Marie, A. [FR/FR]; 10, rue Fenoux, F-75015 Paris (FR). LE-JEUNE, Jérôme [FR/FR]; 31, rue Galande, F-75005 Paris (FR). (74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i>
(54) Title: USE OF GUANOSINE AND ITS PRECURSORS AND DERIVATIVES IN THE MANUFACTURE OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF BRAIN DYSFUNCTION (54) Titre: UTILISATION DE LA GUANOSINE, DE SES PRECURSEURS ET SES DERIVES POUR LA FABRICATION DE MEDICAMENTS DESTINES A TRAITER LES DEFICITS FONCTIONNELS CEREBRAUX (57) Abstract Use of guanosine and its precursors and derivatives in the manufacture of drugs for the treatment of brain dysfunction such as chromosomal syndromes causing mental deficiency as in trisomy 21 and Fragile X syndrome, and behavioral disorders occurring in diseases of the central nervous system such as Alzheimer's disease, and hyperactivity, hyperreactivity, anxiety, or psychotic or autistic syndromes. (57) Abrégé L'invention concerne l'utilisation de la guanosine ainsi que de ses précurseurs et dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des déficits fonctionnels cérébraux tels que les syndromes chromosomiques entraînant une débilité de l'intelligence tels que la trisomie 21 et la fragilité de l'X, les troubles du comportement survenant au cours de maladies du système nerveux central telles que la maladie d'Alzheimer, et les syndromes d'hyperactivité, d'hyperréactivité, d'anxiété, ou de réactions psychotiques ou autistiques.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

UTILISATION DE LA GUANOSINE, DE SES PRECURSEURS ET SES DERIVES POUR
LA FABRICATION DE MEDICAMENTS DESTINES A TRAITER LES DEFICITS
FONCTIONNELS CEREBRAUX

La présente invention concerne le domaine des médicaments destinés au traitement de divers déficits fonctionnels cérébraux.

Dans le cadre d'une analyse générale de la pathogénie des maladies métaboliques déterminant une débilité de l'intelligence, un certain
5 nombre de mécanismes chimiques indispensables au fonctionnement des neurones ont été analysés. Parmi ceux-ci, il semble que le métabolisme des monocarbonnés joue un rôle primordial. En effet, la plupart des blocages enzymatiques provoquant une débilité de l'intelligence, sans lésion
primaire des constituants des membranes et des gaines et sans trouble
10 majeur de l'embryogenèse cérébrale, présentent en commun un trouble des monocarbonnés.

C'est ainsi que des dosages in vitro examinant la variation de l'indice mitotique en présence de divers métabolites et antimétabolites de la synthèse des purines, ont permis d'établir une corrélation très
15 significative avec divers syndromes chromosomiques. En particulier, il a ainsi pu être mis en évidence une augmentation très significative de l'indice mitotique de lymphocytes provenant de malades atteints du syndrome de l'X fragile, lorsqu'on ajoute au milieu de culture de la guanosine ou encore un précurseur ou un dérivé de la guanosine.

20 C'est pourquoi la présente invention concerne l'utilisation de la guanosine ainsi que de ses précurseurs et dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des déficits fonctionnels cérébraux.

Les précurseurs et dérivés de la guanosine seront plus particulièrement choisis parmi les composés suivants : la guanine, le 3'-
25 monophosphate de guanosine, le 5'-monophosphate, le 5'-diphosphate et le 5'-triphosphate de guanosine, le 3',5'-monophosphate cyclique de guanosine, l'inosine, la xanthine, l'hypoxanthine, la xanthosine et l'acide 5'-inosinique.

Les médicaments entrant dans le cadre de la présente invention
30 sont en particulier destinés à assurer le traitement des syndromes chromosomiques entraînant une débilité de l'intelligence, telle que la trisomie 21 et la fragilité de l'X, ainsi que des troubles du comportement survenant au cours de maladies du système nerveux central, telle que la maladie d'Alzheimer. Ces médicaments peuvent également être destinés au
35 traitement de syndromes d'hyperactivité, d'hyperréactivité, d'anxiété, ou de réactions psychotiques ou autistiques.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée faite ci-après, notamment en regard de quelques résultats expérimentaux.

5 Le syndrome de l'X fragile est la seconde cause chromosomique du retard mental et la cause la plus commune du retard mental familial. Le taux de mutation est élevé. L'incidence calculée est de 1 sur 1250 chez les hommes et de 1 sur 2000 chez les femmes. Ainsi, un diagnostic précis et précoce est important en vue d'un traitement spécifique.

10 Ce syndrome se caractérise par la présence d'un site fragile sur le bras long du chromosome X, en Xq27. Le retard mental est transmis selon le mode dominant lié à l'X avec pénétrance incomplète. Environ 30% des porteurs féminins hétérozygotes ont un retard mental et environ 20% des hommes transmetteurs ne présentent ni le site fragile, ni les symptômes cliniques. Le génotype et le phénotype ne sont donc pas en corrélation absolue.

15 Il a été observé que l'expression de ce site fragile in vitro dépendait de la composition du milieu de culture et que les déficiences en certains composés puriques pourraient favoriser l'expression du site fragile dans les lymphocytes.

20 Il a ainsi pu être déterminé qu'un défaut du métabolisme purique, qu'il soit primaire ou secondaire, pouvait jouer un rôle majeur dans divers syndromes du retard mental.

Exemple d'expérimentation in vitro avec la guanosine

25 On cultive vingt-huit échantillons de sang périphérique provenant de malades atteints du syndrome de l'X fragile (vingt-quatre hommes et quatre femmes retardés) pendant 72 heures dans le milieu TC199 (Seromed^R) additionné de sérum AB humain à 25%, phytohémagglutinine C (IBF, France), pénicilline et streptomycine. La technique de culture, la récolte et l'examen microscopique sont effectués de manière classique en
30 soi connue.

On ajoute également au début de la culture de la guanosine à une concentration de 3,1 mg/l.

35 On recueille les cultures lymphocytaires avec les techniques standards utilisées pour l'analyse chromosomique. On colore les lames au Giemsa et on les code. On fait lire un minimum de 3000 cellules par deux observateurs différents pour calculer l'indice mitotique, exprimé sous la forme du rapport : nombre de mitoses / nombre de cellules.

Vingt-six malades ne reçoivent pas de médicament au moment de la culture des lymphocytes.

Les témoins utilisés pour l'analyse sont les suivants : 135 adultes normaux, 79 malades atteints de trisomie 21, 10 malades atteints du syndrome du cri du chat et 68 malades atteints de retard mental (avec ou sans anomalies chromosomiques autres que celles mentionnées ci-dessus).

On analyse les résultats en comparant l'indice mitotique de chaque expérience à la propre culture témoin du malade et on exprime les résultats en pourcentage d'augmentation ou de diminution en pourcentage de l'indice mitotique. Les comparaisons statistiques entre les groupes se font sur la base du test t de Student. Les résultats de l'expérimentation in vitro sont consignés dans les tableaux I à III ci-après.

Il apparaît ainsi que l'addition de guanosine augmente de façon significative l'indice mitotique chez les malades atteints du syndrome de l'X fragile. Lorsqu'on compare à l'échantillon total de malades (malades atteints de retard mental de diverses étiologies et malades atteints du syndrome de Down), la différence est très significative ($0,01 < p < 0,005$); lorsqu'on compare au total des témoins, la différence n'est pas aussi marquée mais reste significative ($0,05 < p < 0,025$). Ceci semble être dû aux différences entre la réponse des hommes et des femmes à la guanosine (les témoins femmes augmentant leur indice mitotique significativement plus que les malades témoins masculins : $p = 0,025$). On affine donc l'analyse pour examiner les réponses chez les malades masculins seulement. On observe ainsi une différence très significative dans la réponse à la guanosine lorsqu'on compare les hommes atteints de l'X fragile à l'échantillon total des hommes ($p = 0,001$), aux témoins masculins normaux ($0,005 < p < 0,001$) ou aux hommes ayant des retards d'autres étiologies ($0,005 < p < 0,001$). La différence entre les hommes atteints de l'X fragile et les hommes atteints du syndrome de Down est significative ($p = 0,025$).

Pour tester la spécificité des modifications observées, on recherche les malades manifestant une augmentation de l'indice mitotique supérieure à 10% en présence de guanosine.

- 13/19 malades atteints d'X fragile présentent une augmentation de plus de 10% en présence de guanosine (tous les malades atteints de l'X fragile augmentent leur indice mitotique).

- 29/80 témoins normaux ($X = 6,5$; $0,02 < p < 0,01$)

- 7/29 témoins masculins normaux ($X=9,3$; $0,01 < p < 0,001$)

- 12/34 malades atteints de trisomie 21 ($X=5,4$; $p=0,02$). Il y a 7 femmes et 5 hommes; les 5 hommes ont tous des complications psychotiques.

5 - 17/58 malades atteints de retard mental ($X=9,2$; $0,01 < p < 0,0001$).

Il y a 7 femmes et 10 hommes. Il faut noter que 9 des 10 malades masculins présentent des complications psychiatriques associées. Plusieurs hommes présentant une augmentation de l'indice mitotique en présence de guanosine avaient été adressés à l'origine en vue d'une
10 recherche de Xqfra, sans que l'examen cytogénétique ait décelé une fragilité de l'X.

Des tests de fonctionnement thyroïdien chez des hommes atteints du syndrome de l'X fragile et chez des hommes atteints de retard mental lié à l'X ont montré des niveaux sériques basaux normaux d'hormones
15 thyroïdiennes et de TSH. La réponse à la TRH est moins nette que chez les sujets normaux. Etant donné que la liaison au récepteur THR peut être réglée de façon allostérique par les nucléotides de guanine, on peut raisonnablement faire l'hypothèse que, si les hommes atteints d'X fragile présentent un certain défaut sur la voie de la guanine, ceci pourrait
20 modifier la liaison en récepteur de THR et par conséquent la réponse à TSH.

L'effet des nucléotides de guanine sur les neurotransmetteurs du système nerveux central est extrêmement important. On ne sait pas si la guanosine est un neurotransmetteur comme l'adénosine, mais on sait que
25 les nucléotides de guanine modulent négativement la liaison agoniste aux récepteurs adrénergiques à la dopamine, muscarinique-cholinergique et aux opiacées. Les récepteurs à la phéncyclidine (PCP) sont également régulés par les nucléotides de guanine. En outre, les nucléotides de guanine jouent un rôle majeur dans le métabolisme de la ptérine (GPT et le
30 précurseur de la tétrahydrobioptérine), ainsi que dans la dynamique des microtubules (synthèse de la tubuline).

Le cAMP et le cGMP jouent un rôle unique dans la régulation des neurotransmetteurs et leur rapport semble être d'une importance clinique. De fait, il a été suggéré que ces deux nucléotides cycliques
35 régulent l'équilibre cholénergique-adrénergique.

Après la naissance, le métabolisme purique dans le système nerveux central est caractérisé par une diminution de la synthèse purique de novo, par une augmentation de l'activité d'hypoxanthine-phosphoribosyltransférase (HPRT) et par une absence d'activité de la xanthine oxydase. Par conséquent, le cerveau est largement dépendant des voies de récupération pour conserver le niveau de GTP. Le métabolisme essentiellement de novo pendant le développement du cerveau (croissance des neuroblastes et prolifération neurogliale) pourrait expliquer pourquoi les malades atteints d'X fragile ont une morphologie cérébrale sensiblement normale. La principale modification neuroanatomique documentée chez ces malades (ainsi que chez les malades atteints d'autisme) est l'hypoplasie du vermis postérieur.

Tout défaut métabolique le long de la voie de récupération des purines aurait des conséquences neurologiques et comportementales manifestes après cette période de prolifération neuroblastique et neurogliale. La période périnatale pendant laquelle la permutation génique et l'impression des récepteurs se produit est sensible à une "tératogénèse métabolique" tardive. Un défaut métabolique génétique faisant intervenir un gène ou un groupe de gènes normalement activés pendant cette période aura des répercussions importantes sur les récepteurs membranaires et sur le développement post-natal du cerveau. Il est intéressant de noter que l'analyse du néo-cortex chez les adultes atteints d'X fragile présente une morphologie dendritique spinale anormale suggérant une anomalie de la maturation dendritique postnatale.

Expérimentation clinique avec un précurseur de la guanosine, à savoir l'inosine

Quarante-six patients ont été traités pendant au moins 3 mois avec 21 résultats favorables dont deux spectaculaires et 25 résultats nuls, sans aucun trouble secondaire signalé :

- Trisomie 21 : sur 19 patients, huit réponses favorables dont deux quasiment spectaculaires chez des malades souffrant de graves troubles du comportement
- Syndrome 4p- : sur 2 patients, 2 résultats favorables
- Syndrome 18q- : sur 4 patients, 2 résultats favorables
- Syndrome de la fragilité de l'X : sur 11 patients, 7 résultats favorables
- Syndrome de Willi Prader : sur 2 patients, 2 résultats favorables

- Syndrome psychotique sans anomalie chromosomique : sur 5 patients, 5 résultats favorables
- Syndrome d'hyperactivité et d'hyperréactivité : sur 2 patients, 2 résultats favorables.

5 **Indications thérapeutiques**

Les effets enregistrés portant sur les troubles du comportement (anxiété, instabilité, agressivité et auto-agressivité, réactions psychotiques ou autistiques etc.), il apparaît que la guanosine et ses précurseurs et dérivés immédiats sont susceptibles de rééquilibrer le
10 métabolisme purique perturbé dans de nombreux états de type psychotique. Pour la guanosine les doses prévisibles s'étendent de 5 à 150 mg/kg/jour, et pour les autres précurseurs et dérivés pré-cités, en particulier la xanthosine et l'inosine, les doses d'administration seront comprises entre 20 à 150 mg/kg/jour.

15 Les médicaments objets de la présente invention peuvent être préparés de manière classique et en soi parfaitement connue. Il peut en particulier s'agir de diverses formes de dosage de la guanosine et/ou de ses dérivés et précurseurs, notamment destinés à l'administration orale, par exemple des comprimés, gélules ou analogues.

20 Les maladies dont les complications de type psychiatrique sont susceptibles d'être améliorées par cette médication sont :

- les syndromes chromosomiques entraînant une débilité de l'intelligence (trisomie 21, fragilité de l'X, 4p-, 5p-, 18q- etc.)
- les syndromes de psychose régressive et les syndromes autistiques et,
25 plus généralement, les troubles du comportement survenant au cours de graves maladies du système nerveux central, comme la maladie d'Alzheimer par exemple.

TABLEAU I

5 TAUX D'AUGMENTATION OU DE DIMINUTION DE
L'INDICE MITOTIQUE
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE L'X FRAGILE,
CHEZ LES TEMOINS, CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE RETARD
MENTAL ET CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'AUTRES ETIOLOGIES

N : nombre de patients

10 M : pourcentage d'augmentation ou de diminution de l'indice mitotique

SD : déviation standard

t : t-test de Student

		GUANOSINE
15	Nombre total de patients atteints de Xqfra	N M SD
		19 18,4 14,6
20	Echantillonnage total de patients	N M SD t p
		215 2,8 24,3 2,74 $0,01 < p < 0,005$
25	Total du groupe contrôle	N M SD t p
		80 5,6 24,4 2,17 $0,05 < p < 0,025$
30	Trisomie 21	N M SD t p
		34 -2 30,6 2,68 $p=0,01$
35	Retard mental	N M SD t p
		58 -2,6 20,4 4,1 $p < 0,001$

TABLEAU II

5 TAUX D'AUGMENTATION OU DE DIMINUTION DE
 L'INDICE MITOTIQUE
 10 CHEZ DES PATIENTS MALES ATTEINTS DU SYNDROME DE
 L'X FRAGILE, CHEZ DES PATIENTS MALES ATTEINTS DE
 RETARD MENTAL, CHEZ DES PATIENTS MALES ATTEINTS
 D'AUTRES ETIOLOGIES ET DANS LE GROUPE DE
 TEMOINS MALES

		GUANOSINE
15	Nombre total de patients mâles atteints de Xqfra	N M SD
		16 17,6 19,7
20	Echantillonnage total de patients mâles	N M SD t p
		90 -1,4 21,8 3,3 p=0,001
25	Total du groupe contrôle mâle	N M SD t p
		29 -1,5 19 3,35 0,005 < p < 0,001
30	Mâles atteints de trisomie 21	N M SD t p
		17 -0,5 25,5 2,36 p=0,025
35	Mâles atteints de retard mental	N M SD t p
		34 -2,8 23 3,15 0,005 < p < 0,001

TABLEAU III

TAUX D'AUGMENTATION OU DE DIMINUTION DE
L'INDICE MITOTIQUE
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DU
SYNDROME DE L'X FRAGILE ET CHEZ DES
PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE DOWN

10			GUANOSINE
	Nombre total de patients atteints de Xqfra	N M SD	19 18,4 14,6
15	Echantillonnage de de patients atteints de trisomie 21 et psychotiques	N M SD t	8 13,4 31,3 NS
20	Patients atteints de trisomie 21 sans complications	N M SD t p	12 -14 21,1 4,94 $p < 0,001$
25	Mâles atteints du syndrome de l'X fragile	N M SD	16 17,6 15,7
	Mâles atteints de trisomie 21 et psychotiques	N M SD t	7 20,1 27,5 0,3
30	Mâles atteints de trisomie 21 et psychotiques	N M SD t p	7 -19 7,3 5,62 $p < 0,001$

REVENDICATIONS

1. Utilisation de la guanosine ainsi que de ses précurseurs et dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des déficits fonctionnels cérébraux.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur de la guanosine est la guanine.
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur de la guanosine est l'inosine.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est la xanthine.
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est l'hypoxanthine.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est la xanthosine.
7. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est l'acide 5'-inosinique.
8. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de la guanosine est le 3'-monophosphate de guanosine.
9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de la guanosine sont le 5'-monophosphate, le 5'-diphosphate et le 5'-triphosphate de guanosine.
10. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de la guanosine est le 3',5'-monophosphate cyclique de guanosine.
11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que lesdits médicaments sont destinés au traitement des syndromes chromosomiques entraînant une débilité de l'intelligence, telle que la trisomie 21 et la fragilité de l'X.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que lesdits médicaments sont destinés au traitement des troubles du comportement survenant au cours de maladies du système nerveux central, telle que la maladie d'Alzheimer.
13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que lesdits médicaments sont destinés au traitement de syndromes d'hyperactivité, d'hyperréactivité, d'anxiété, ou de réactions psychotiques ou autistiques.

REVENDEICATIONS MODIFIEES

[reques par le Bureau International le 18 novembre 1993 (18.11.93);
revendication 10 supprimée; revendication 11-13 renumerotées 10-12;
autres revendications inchangées (1 page)]

1. Utilisation de la guanosine ainsi que de ses précurseurs et dérivés, à l'exclusion des 3',5'-monophosphates cycliques d'adénosine et de guanosine, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des déficits fonctionnels cérébraux.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur de la guanosine est la guanine.
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur de la guanosine est l'inosine.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est la xanthine.
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est l'hypoxanthine.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est la xanthosine.
7. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le précurseur est l'acide 5'-inosinique.
8. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de la guanosine est le 3'-monophosphate de guanosine.
9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les dérivés de la guanosine sont le 5'-monophosphate, le 5'-diphosphate et le 5'-triphosphate de guanosine.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que lesdits médicaments sont destinés au traitement des syndromes chromosomiques entraînant une débilité de l'intelligence, telle que la trisomie 21 et la fragilité de l'X.
11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que lesdits médicaments sont destinés au traitement des troubles du comportement survenant au cours de maladies du système nerveux central, telle que la maladie d'Alzheimer.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que lesdits médicaments sont destinés au traitement de syndromes d'hyperactivité, d'hyperréactivité, d'anxiété, ou de réactions psychotiques ou autistiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61K31/70;

A61K31/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRAIN DYSFUNCTION vol. 5, No 5-6, 1992, pages 288- 300 PEETERS, M.A. ET AL 'FRAGILE X SYNDROME: A POSSIBLE DEFECT OF GUANOSINE PATHWAY' see the whole document	1,11,13
X	EP,A,0 355 899 (NIPPON SHINYAKU COMPANY LIMITED) 28 February 1990 see the whole document	1,10,12
X	EP,A,0 470 317 (ADIR ET COMPAGNIE) 12 February 1992 see the whole document	1
A	FR,A,2 437 834 (LEJEUNE, JEROME) 30 April 1980 see whole document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 September 1993 (23.09.93)

Date of mailing of the international search report
30 September 1993 (30.09.93)

Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00625

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MONATSSCHRIFT KINDERHEILKUNDE vol. 139, No. 10, October 1991, pages 655 - 661 LEJEUNE, JEROME 'ZUR PATHOGENESE DER DEBILITÄT BEI DER TRISOMIE 21' see the whole document ---	1-13
A	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCE vol. 11, No 9, September 1991, pages 342 - 343 IJZERMAN, A.D. ET AL 'PHARMACOLOGY OF PURINERGIC RECEPTORS: IMPLICATIONS FOR DRUG DESIGN' see the whole document -----	1-13

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300625
SA 76204

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

23/09/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0355899	28-02-90	BE-A- 1004365	10-11-92
		CH-A- 679671	31-03-92
		FR-A- 2635526	23-02-90
		GB-A, B 2222164	28-02-90
		JP-A- 2223590	05-09-90
EP-A-0470317	12-02-92	FR-A- 2665636	14-02-92
		AU-B- 631679	03-12-92
		AU-A- 6322890	14-05-92
		CA-A- 2026118	11-02-92
		JP-A- 4095029	27-03-92
		US-A- 5173491	22-12-92
FR-A-2437834	30-04-80	None	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 93/00625

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB 5 A61K31/70; A61K31/52		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	BRAIN DYSFUNCTION vol. 5, no. 5-6, 1992, pages 288 - 300 PEETERS, M.A. ET AL 'FRAGILE X SYNDROME: A POSSIBLE DEFECT OF GUANOSINE PATHWAY' voir le document en entier ---	1, 11, 13
X	EP,A,0 355 899 (NIPPON SHINYAKU COMPANY LIMITED) 28 Février 1990 voir le document en entier ---	1, 10, 12
X	EP,A,0 470 317 (ADIR ET COMPAGNIE) 12 Février 1992 voir le document en entier ---	1
A	FR,A,2 437 834 (LEJEUNE, JEROME) 30 Avril 1980 voir le document en entier ---	1-13
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> ⁹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </div> <div style="width: 45%;"> "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "&" document qui fait partie de la même famille de brevets </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">23 SEPTEMBRE 1993</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">30.09.93</div>
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>		Signature du fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">MAIR J.</div>

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁴(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

Catégorie °	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	MONATSSCHRIFT KINDERHEILKUNDE vol. 139, no. 10, Octobre 1991, pages 655 - 661 LEJEUNE, JEROME 'ZUR PATHOGENESE DER DEBILITÄT BEI DER TRISOMIE 21' voir le document en entier ----	1-13
A	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCE vol. 11, no. 9, Septembre 1991, pages 342 - 343 IJZERMAN, A.D. ET AL 'PHARMACOLOGY OF PURINERGIC RECEPTORS: IMPLICATIONS FOR DRUG DESIGN' voir le document en entier -----	1-13

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300625
SA 76204

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

23/09/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0355899	28-02-90	BE-A- 1004365	10-11-92
		CH-A- 679671	31-03-92
		FR-A- 2635526	23-02-90
		GB-A, B 2222164	28-02-90
		JP-A- 2223590	05-09-90
EP-A-0470317	12-02-92	FR-A- 2665636	14-02-92
		AU-B- 631679	03-12-92
		AU-A- 6322890	14-05-92
		CA-A- 2026118	11-02-92
		JP-A- 4095029	27-03-92
		US-A- 5173491	22-12-92
FR-A-2437834	30-04-80	Aucun	

EPO FORM P0071

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.